

# FDA is coming

Erfahrungen aus der Praxis, anwendbare Strategien sowie Tipps, Tools und Checklisten für eine erfolgreiche Inspektion – Ein Guide zur Vorbereitung auf U.S.-Inspektionen

Dr. Ralf Aubeck

gempex GmbH, Mannheim

## Zusammenfassung

*Wie bereitet man sich auf die U.S. FDA vor?* Die U.S. Food and Drug Administration (FDA) ist eine international hoch angesehene Gesundheitsbehörde. Biotech-, Pharma- und andere cGMP-Industrien sind von den Ergebnissen ihrer ausländischen Inspektionen abhängig. FDA-Inspektionen sind ein Mittel zur strengen Durchsetzung der cGMP-Anforderungen. Es gibt erhebliche Unterschiede in Bezug auf Geschichte, Kultur und Inspektionsverhalten der FDA-Ermittler und der europäischen Inspektionspraxis. Unzureichend vorbereitete Betriebsstätten werden mit verschiedenen Problemen konfrontiert, die oft vermieden werden können. Bei der Vorbereitung auf die FDA-Untersuchungen sind mehrere Punkte und „heiße Eisen“ zu berücksichtigen. Die Phase vor und nach der Inspektion ist wichtig, um ein erfolgreiches Ergebnis zu gewährleisten, ebenso wie die intensive Durchführungsphase der FDA-Untersuchungen vor Ort. Der Beitrag stellt Erfahrungen, anwendbare Strategien und Hilfsmittel vor, die den Erfolg erleichtern und den Umfang möglicher Inspektionsfolgeaktivitäten verringern.

## Einführung: Rolle und Geschichte der U.S. Food and Drug Administration (U.S. FDA)

Die U.S. Food and Drug Administration (US-Behörde für Lebens- und Arzneimittel, FDA) beschreibt sich selbst als „ein Team von engagierten Fachleuten, die daran arbeiten, die Gesundheit des amerikanischen Volkes zu schützen und zu fördern“ [1]. In ihrer klaren Mission „Protecting consumers and enhancing public health by maximizing compliance of FDA regulated products and minimizing risk associated with those products“ zeigt die FDA deutlich ihre Verbraucherschutzrolle [1, 2]. Die Ausrichtung der FDA auf

den Schutz des Anwenders und Patienten wird im Vergleich zu Europa oft deutlicher zum Ausdruck gebracht (Durchsetzung bzw. Enforcement sind ausgeprägter).

Pharmazeutische und biotechnologische Produkte, die für den US-amerikanischen Markt bestimmt sind, benötigen eine Zulassung durch die FDA. Das im Nov. 2017 zwischen der EU und den USA unterzeichnete Abkommen über die gegenseitige Anerkennung (Mutual Recognition Agreement, MRA) ermöglicht die gegenseitige Anerkennung von Inspektionen der Guten Herstellungspraxis (Good Manufacturing Practice, GMP) [3]. Es gelten jedoch mehrere Ausnahmen, was

## Abstract

**FDA is coming: Practical experience, applicable strategies as well as tips, tools and checklists for a successful inspection - A guide to preparing for U.S. inspections.**

*How to prepare for the U.S. FDA?* The U.S. Food and Drug Administration (FDA) is an international highly respected health authority. Biotech, pharmaceutical, and other cGMP industries depend on the outcome of their foreign inspections. FDA inspections are means of strict enforcement of cGMP requirements. There are significant differences regarding the history, culture, and inspection behavior of FDA investigators and European inspection practices. Inadequately prepared operational sites will encounter different problems which can often be avoided. There are several items and “hot topics” to be considered in preparing for the FDA investigations. The pre- and post-inspection phase is important to assure a successful outcome as well as the intense conduction phase of FDA investigations on site. Experiences, applicable strategies, and tools are presented to facilitate success and mitigate the amount of potential inspection follow-up activities.

bedeutet, dass die FDA weiterhin Inspektionen durchführen kann und dass offizielle GMP-Dokumente aus den verschiedenen Ländern zwischen den Gesundheitsbehörden ausgetauscht werden.

Als US-Bundesbehörde des Gesundheitsministeriums ist die FDA in ihrer Funktion für den Schutz und die Förderung der öffentlichen Gesundheit durch die Kontrolle und Überwachung einer Vielzahl von Produkten zuständig. Die FDA wurde im Jahr 1927 gegründet. Derzeit verfügt sie über 223 Außenstellen und 13 Laboratorien in den USA. Seit 2008 sind Mitarbeiter der FDA in verschiedenen Ländern der Welt vertreten, z. B. in Belgien, dem Ver-

einigten Königreich, China, Indien und in Chile. Der Hauptsitz der FDA befindet sich in Maryland, USA. Die FDA besteht aus 8 Offices (Büros) bzw. Centers (Zentren). Auf der Grundlage des FDA Reauthorization Act von 2017 plant die FDA in den nächsten 15 Jahren einen Anstieg der Mitarbeiterzahl auf insgesamt 18 000 [2].

Die Gute Herstellungspraxis (GMP) ist mit einer Geschichte von Krisen und Skandalen zur Produktqualität und der damit verbundenen Schäden bei Patienten und Anwendern verbunden [4–7]: Beispielhaft sind hier die Sulfanilamid-Krise von 1937 und die Contergan-Krise von 1960 genannt. Grundsätzlich hatten alle Verletzungsfälle von GMP zur Folge, dass die FDA ihre Befugnisse ausweiten konnte. Die auf dem Markt beobachteten aktuellen Probleme (Nichtkonformitäten und Non-Compliance) werden bei Inspektionen i. d. R. berücksichtigt.

Die Rolle des Standorts und die Situation der Produktionsstätte im Gesamtunternehmensverbund mit häufig mehreren Produktionsstätten ist in der Vorbereitung zu berücksichtigen. Erstinspektionen unterscheiden sich von Routine- und anlassbezogenen Audits. Das Produkt selbst spielt eine zentrale Rolle – handelt es sich um ein steriles oder unsteriles Produkt, um ein lebensrettendes Produkt oder vielleicht um eines aus der Klasse der Generika?

Nicht nur das Office of Regulatory Affairs (ORA) der FDA stellt fest, dass der Großteil der Industrie das gleiche Ziel wie die FDA verfolgen würde, nämlich sichere und wirksame Produkte herzustellen [8]. Ein hoher Prozentsatz der Industrieunternehmen teilt diese Einstellung und diese Qualitätsdenkweise. Die FDA-Prüfer kennen jedoch auch die praktische und gelebte Seite in manchen Industrieunternehmen (Real World), und arbeiten auf der Grundlage der cGMP-Vorschriften (current GMP, aktuelle GMP) und des Investigations Operations Manual [9].

Was die Geschichte und Erfahrung betrifft: Die FDA führt seit 1955 internationale Inspektionen durch. Der Food and Drug Act [10] ist immer noch die Grundlage. Produkte und Herstellungsprozessketten werden immer komplexer und anspruchsvoller, d. h. es gibt zunehmend mehr Schritte, Partner, Länder, Kulturen und Schnittstellen, die miteinander interagieren. Dies ist eine Folge des magischen Dreiecks von Kosten, Qualität und Zeit in einem rechtlichen Rahmen, der sich auf vielfältige Weise unterscheiden kann [11].

Die Organisation von FDA-Vorbereitungsprojekten (Inspection Readiness Projects) ist oder sollte eine gängige Praxis sein, um ein hohes Maß an Vorbereitung und Bereitschaft des betreffenden Standorts zu gewährleisten. Die Einzelheiten können variieren, z. B. je nach Unternehmen, Projekt, beteiligten Produkten und Größe des Standorts/der Standorte.

### Herausforderungen in der tatsächlichen Welt und praktische Erfahrungen

Sie werden anhand von Beispielen in Tab. 1 mit typischen Fallstricken aufgezeigt, die zu Problemen und Beobachtungen (Observations) durch die Prüfer (Investigators) führen können. Die erforderlichen Korrektur- und Präventivmaßnahmen (Corrective and Preventive Actions, CAPAs) sind enthalten, um Vorschläge und bewährte Vorgehensweisen und Dokumente zur Lösung von Problemen zu geben.

Ein unabhängiger Blick von außen kann helfen, eine gewisse Betriebsblindheit von Mitarbeitern und Management zu vermeiden.

Praktische Erfahrungen zeigen, dass Inspektionen immer „Kunst und Wissenschaft“ sind, d. h. Fakten und evidenzbasierte Dokumente sind eingebettet in eine Standortkultur, die psychologisch sehr unterschiedlich sein kann. Nur die Kombination aller oder zumindest der

wichtigsten Kriterien führt zu den erwarteten positiven Ergebnissen.

Es ist wichtig zu verstehen, dass die FDA historisch gesehen als Verbraucherschutzbehörde entwickelt wurde, während die Europäische Kommission aus dem Bedürfnis heraus entstand, mehrere verschiedene Mitgliedsstaaten mit eigenen Interessen zu harmonisieren [12]. Folgend sind gängige Redensarten aufgeführt, die Insider in Bezug auf die FDA kennen und die einerseits Klischees sind, andererseits aber auch die Realität widerspiegeln können.

#### Redensarten und Bonmots in Bezug auf die FDA in der Industrie:

- „Auf Gott vertrauen wir, alle anderen müssen Dokumente bringen.“ (Evidenzbasierter Ansatz)

#### AUTOR



**Dr. Ralf Aubeck**

ist als Principal Consultant und Industry Certified GMP-Auditor weltweit für die gempex GmbH tätig. Er studierte Chemie an der Ludwig-Maximilians-Universität in München und promovierte 1991 als Dr. rer. nat. über chemisch-pharmazeutische Biosensoren.

Mehr als 25 Jahre Erfahrung in verantwortlichen Positionen des Quality-Management deutscher und amerikanischer kleinerer und mittelständischer Industrieunternehmen sowie Großkonzernen in Deutschland und in der Schweiz bilden das Fundament seiner Praxis-Expertise. Hierzu zählen auch strategische und operative Qualitätssicherung einschließlich der Funktion als Fachtechnisch verantwortliche Person in der Schweiz sowie Verantwortung für Standorte in den Regionen Asien und Europa. Internationale Compliance-Themen, U.S. FDA und EU-Inspection Readiness stehen im Fokus seiner aktuellen Arbeit in der regulierten Life-Sciences-Industrie sowie anderen GMP-Bereichen. Das Thema der U.S. FDA kennt er durch zahlreiche FDA-cGMP-Inspektionen aus unterschiedlichen Perspektiven.

- Das Akronym GMP bedeutet „Give Me Paper“ (ironisch für Good Manufacturing Practice und Good Documentation Practice/Data Integrity verbunden mit Umfang und Bedeutung von Dokumentation)
- „Prüfer sind die Augen und Ohren der FDA.“ (Verhalten der Ermittler, Investigators Conduct)

In westlichen Ländern, wie bspw. EU und USA, wird meist eine kontextfreie Sprachkommunikation benutzt [13–18], d. h. ein „Ja“ oder „Nein“ bedeutet das, was man erwartet. Dies kann z. B. in asiatischen Kulturen anders sein, da hier auch nonverbal kommuniziert wird. Frage und Antwort müssen jedoch übereinstimmen, sonst gerät das Unternehmen in Bereiche, in denen es zu Missverständnissen und potenziellen Verstößen kommen kann, die sich in Beobachtungen in einem FDA 483 (Formular der FDA für GMP-Verstöße) widerspiegeln. In Tab. 2 sind kulturelle Aspekte und einige Stereotypen aufgelistet, die vom inspizierenden Standortpersonal berücksichtigt werden sollten. Der Einsatz von Rollenspielen und fallorientierten Workshops ist ein Mittel, um Verbesserungen zu erreichen.

Die Zusammenarbeit mit verschiedenen Unternehmen und Betriebsstätten zeigt ein unterschiedliches Maß an Offenheit für Unterstützung und Beratung. Nach anfänglichem Widerstand sind die meisten Unternehmensstandorte dankbar für unabhängige Unterstützung und Verbesserungen. Das proaktive Konzept, cGMP-Mängel zu bearbeiten, bevor die FDA kommt, hat den Vorteil, dass alle Beteiligten eine aktive Rolle spielen und ohne den Druck der Beobachtungen aus dem FDA 483 über konkrete Maßnahmen entscheiden können. Das reaktive Konzept ist in den meisten Fällen weniger flexibel, stärker fokussiert und hat Zeitdruck zur Folge.

■ **Tabelle 1**

**Typische Fallstricke, No-Gos und Beispiele für entsprechende Maßnahmen.**

Typische Fallstricke	Beispiele entsprechender Maßnahmen
Unterschätzung der Prüfbereitschaft	Frühzeitiger Beginn und Einsatz qualifizierter Unterstützung
Status der GMP-Einhaltung unvollständig (Compliance)	Lückenanalyse
Inspektionsverhalten und Schulungsstand unzureichend	Testprüfung (Mock Inspection)
Dokumentation unvollständig	Überprüfung (Review)
Missverständnisse	Training, Rollenspiele, FDA-Verhaltenstraining
Unvorbereitete Themen	Lückenanalyse, Rollenspiele
GMP-Überraschungen bei der FDA-Inspektion	Lückenanalyse, Mock Inspection, Coaching
Eskalation während der FDA-Inspektion	Vorbereitungsprogramm
Wiederholte Beobachtung	Vorbereitung, CAPA(s), Verteidigungsstrategien, Verhaltenstraining
Warnschreiben (Warning Letter)	Angemessene Vorbereitung des Antwortschreibens der FDA und andere Aktivitäten
Verweigerung und Verzögerung der Datenweitergabe	Ausbildung und Organisation
Unvollständige Antworten an den Ermittler	Rollenspiele und andere Aktivitäten
Negativer visueller Eindruck von GMP-Bereichen	Schulungen und regelmäßige GMP-Rundgänge
Geringe interne Ressourcen	Prioritätensetzung und Lückenanalyse, Unterstützung durch Dritte
„Sieht zu gut aus, um wahr zu sein“	Überprüfung, angemessene CAPAs, Verteidigungsstrategien
Nicht eingereichte Daten	Überprüfung, angemessene CAPAs, Verteidigungsstrategien

■ **Welche Rolle spielt die Politik?**

Albert Einstein sagte einst, dass Politik schwieriger als Physik sei. In der industriellen Welt kann die Politik einen erheblichen Einfluss auf die cGMP haben. Die Konzentration auf Fakten und die Zuweisung von Verantwortlichkeiten ist empfehlenswert. Mit der FDA über die Kosten zu streiten, ist im Allgemeinen nicht ratsam. Dass das Produkt selbst robust ist und dass niedrigere GMP-Bedingungen kein Qualitätsproblem darstellen, sind keine perfekten Argumente. Beide Argumente werden die FDA-Prüfer nicht „begeistern“

und spiegeln die tatsächliche (niedrige) Priorität von cGMP in der Qualitätskultur des Standorts wider. Die FDA möchte eine Produktionsstätte sehen, die die Prozesse unter Kontrolle hat, und das hängt offensichtlich mit der Einstellung zusammen. Nicht nur aus diesem Grund hat es sich als sehr hilfreich erwiesen, alle an einer FDA-Inspektion beteiligten Personen über alle Hierarchieebenen hinweg zu schulen.

■ **Was ist die Rolle der externen Berater?**

Qualifizierte und erfahrene Berater bringen Erleichterung, Beratung,

Zur Verwendung mit freundlicher Genehmigung des Verlages / For use with permission of the publisher

■ **Tabelle 2**

**Kulturelle Unterschiede zwischen Nordamerika und Europa – eine Auswahl von Stereotypen.**

Kulturelle Aspekte	Stereotypen US und EU
Kultur	US – informell EU – formell, abnehmende Verwendung des Nachnamens
Smalltalk vs. Schweigen	USA > EU
Persönlicher Freiraum	US – groß EU – klein
Individualismus	US > EU
Ansatz	US – pragmatisch EU – analytisch
Servicekultur	US – nicht immer 24 h EU – begrenzte 7-Tage-Service-Kultur
Inspektionen der Gesundheitsbehörden	US – Misstrauen, forensischer Ansatz EU – Vertrauensansatz
Akzeptanz von offensiven Äußerungen	US > EU
Arbeitszeiten	US > EU
Wortwahl/klare einfache Sprache	US > EU

Coaching und Moderation in den Betriebsstandort und zu den verantwortlichen leitenden und ausführenden Mitarbeitern des Unternehmens. Die Bereitschaft, Veränderungen zu akzeptieren, wird durch den Input erfahrener Berater, die von außerhalb der Unternehmensorganisation kommen, erhöht. Das deutsche Sprichwort „Der Prophet im eigenen Lande ist nichts wert“ bedeutet in der Praxis, dass manchmal Fakten durch einen externen Experten überprüft und verifiziert werden müssen, um Verhaltensakzeptanz zu erreichen. Das Wichtigste ist die Bereitschaft zur Veränderung und die Einsicht in die Notwendigkeit der Veränderung.

**Der Verlauf einer FDA-Inspektion**

■ **Phase vor der Inspektion (Pre-Inspection)**

Die Frage nach dem richtigen Zeitpunkt ist möglich, wenn das Unternehmen ein proaktives Verständnis von GMP hat. Zwischen 18 Monaten und 3 Monaten vor der Ankunft der

FDA muss je nach den Umständen eine Vorbereitung beginnen. Eine kurzfristige Vorbereitung hilft, gemeinsam an den kritischen Themen zu arbeiten, die bekannten heiklen Themen zu entschärfen und herauszufinden, wo möglicherweise weitere kritische Themen auftauchen könnten. Folgend ist eine Liste sinnvoller Aktivitäten enthalten:

**FDA-Vorinspektionsphase – Was ist zu tun?**

- Sind GMP-Lücken bekannt und werden vollständig verstanden?
- Werden Ressourcen zugewiesen?
- Ist Unterstützung durch Dritte verfügbar?
- Ist die cGMP Einstellung auf allen Ebenen mit denen der FDA vereinbar?
- Sind Fakten, Daten und (wissenschaftliche, technische) Beweisdokumente verfügbar und vorzeigbar?
- Gibt es einen Produktionsplan für die Inspektionsphase?
- Sind alle auf dem US-Markt befindlichen Produkte des Standorts bekannt (Liste)?

Zu Beginn sind grundlegende konzeptionelle Entscheidungen erforderlich. Wo sind die GMP-relevanten Verbesserungen notwendig? Der Leitspruch in manchen Unternehmen „focus and deliver“ muss befolgt werden. Das bedeutet, dass eine Priorisierung für die Bearbeitung aller GMP-Themen erforderlich ist. Im Hinblick auf diese Vorbereitungsaktivitäten muss die Frage „Welche Aktivitäten sind wichtig?“ gestellt werden. Dieser Prozess erfordert eine ganzheitliche und ausgereifte Sichtweise. Zu den Parametern gehören u. a. die Risiken für die Produktqualität, das Risiko der Einhaltung der Vorschriften, die Durchführbarkeit, die Verfügbarkeit, die Kompetenzen und die Kosten.

Die berühmten Subject Matter Experts (SMEs) sind zuerst einmal Mitarbeiter sowie zugleich technische und wissenschaftliche Experten. Es ist notwendig, die Frage zu stellen, wer ist befähigt und bereit zu präsentieren ist, und wie man präsentiert. In der Praxis gibt es für das Präsentieren talentierte und weniger talentierte Personen. Es ist sehr wichtig, dass die verbalen und körpersprachlichen Botschaften, die an die Prüfer gesendet werden, absolut klar und verständlich sind. Für organisatorische Zwecke ist eine SME-Liste ein aktuelles und nützliches Instrument. Um nützlich zu sein, muss sie rechtzeitig und vollständig erstellt werden und zugänglich sein.

Das Instrument der Rollenspiele ist bei den meisten Mitarbeitern nicht sehr beliebt. Wenn die Kollegen jedoch offen sind, ist dies eine hervorragende Möglichkeit, schwierige und komplexe wissenschaftliche und technische GMP-Themen gemeinsam mit einem erfahrenen Moderator zu üben. Das Gespräch mit dem zukünftigen Prüfer wird für den Mitarbeiter dann weniger stressbehaftet ausfallen und kann sich sehr positiv auf den Verlauf der gesamten Inspektion auswirken.

Im Hinblick auf die heißen Themen der Nichtkonformität braucht

ein vorbereitetes Unternehmen sog. Verteidigungsstrategien (defense strategies). Was ist eine Verteidigungsstrategie und warum ist sie nötig? Eine Verteidigungsstrategie sollte das Problem, die Kenntnisse und Untersuchungen des Unternehmens und die CAPAs klar beschreiben. Es braucht Zeit, diese vorzubereiten, um die Defizite, Lücken und Schwachstellen wirklich zu kennen und zu wissen, wie man zu einer vorschriftsmäßigen Lösung kommt. Viele Unternehmen sind direkt in der tatsächlichen FDA-Inspektion völlig überfordert, den Ermittlern ein klares und verständliches Bild zu vermitteln.

#### ■ FDA-Untersuchung vor Ort (Inspektionsphase)

Ein 1–2-wöchiger Aufenthalt mit i. d. R. 2–3 Prüfern vor Ort und möglicherweise 1, 2 oder mehreren Inspektionsteams erfordert Vorbereitungen, die sich nicht nur auf die GMP beschränken. Zu den grundlegenden Aufgaben, an denen gearbeitet werden muss, gehören die Anforderungen an die Lebensmittel (Allergien der Prüfer?), ein angemessenes Hotel (mit Klimaanlage), ein zuverlässiger Transfer (Taxi oder durch einen Vertreter-QA des Unternehmens?) und ein angemessenes Verhalten (kultureller Hintergrund der Prüfer?). Die ausreichende Vorbereitung zahlt sich oft in einer guten Arbeitsbeziehung mit den FDA-Prüfern aus, da eine Eskalation nicht im Interesse beider Parteien ist.

Zur Verinnerlichung sind relevante Themen für die heiße Phase mit den FDA-Prüfern vor Ort im nächsten Absatz grün unterlegt aufgeführt.

Checkliste für die FDA-Untersuchungsphase:

- Funktionieren Inspektionsraum (Front-Office oder auch war room genannt) und Hintergrundorganisation (Back-Office) auch ordnungsgemäß?
- Werden Missverständnisse sofort vor Ort geklärt?

- Vollständiger Überblick über untersuchte Themen und aktuelle Themen vorhanden?
- Sind sofortige Maßnahmen erforderlich (während die FDA-Prüfer vor Ort sind)?
- Gibt es meldepflichtige Beobachtungen?
- Zahlt sich die FDA-Inspektions-schulung aus?
- Ist ein qualifizierter GMP-Coach und/oder Übersetzer vorhanden?
- Ist die oberste Führungsebene (Geschäftsführer, Vorstandsmitglied, Standortleiter) bei der Abschluss-Besprechung mit der FDA vertreten?
- (Vermutete) Einstufung der Beobachtung NAI (No Action Indicated) oder VAI (Voluntary Action Indicated) oder OAI (Official Action Indicated) möglich?
- Mündliche Kommentare und Beobachtungen als To-dos für ein Verbesserungsprogramm (Lessons Learned) festgehalten?

Fairness, Integrität und eine vertrauensvolle Einstellung zu Qualität und GMP werden für alle beteiligten Mitarbeiter des Unternehmens von Vorteil sein.

Die Prüfer oder Ermittler (Investigators) werden i. d. R. aufgefordert, den offiziellen Ausweis (credentials) vorzulegen, um zu beweisen, dass sie befugt sind, den Standort zu betreten und eine (international üblicherweise vorher angekündigte) Inspektion gemäß Federal Food and Drug & Cosmetic Act Section 704(a), General Authority [18] durchzuführen. Es ist gängige Praxis der FDA, den Berechtigungsnachweis einem Vertreter der obersten Führungsebene vorzulegen. Die FDA-Ermittler fragen typischerweise direkt nach der ranghöchsten verantwortlichen Person vor Ort (most responsible person). Es ist nicht erlaubt, von dem Berechtigungsnachweis eine Fotokopie anzufertigen.

Zu den 4 wichtigsten cGMP-Inspektionsarten gehören die Inspektion vor der Zulassung (Pre-Appro-

val Inspection, PAI), die Inspektion nach der Zulassung, die Routine-Inspektion (Überwachung) und die anlassbezogene oder gezielte cGMP-Inspektion. Anlassbezogene oder gezielte FDA-Inspektionen sind meist fallbezogen und lassen sich schwieriger vorbereiten. PAIs haben klare Ziele mit Blick auf die Bereitschaft zur (kommerziellen) Herstellung, die Konformität der Anwendung und sehr oft in Bezug auf die Datenintegrität. Aus persönlicher Erfahrung des Autors neigen die Unternehmen jedoch dazu, sich „nur“ auf das PAI-Produkt zu konzentrieren. Das ist oft zu wenig. Dieser Ansatz ist unzureichend, da die FDA die verschiedenen cGMP-Systeme überprüfen und ggf. beanstanden wird. Es ist die Pflicht eines jeden FDA-Prüfers, das Qualitätssystem bei wirklich jeder durchzuführenden Inspektion zu überprüfen sowie zusätzlich mindestens 1–3 andere Systeme je nach den Umständen. Der 6-Systeme-Ansatz umfasst

- Qualität,
- Anlagen und Ausrüstung,
- Materialien,
- Produktion,
- Verpackung und Etikettierung sowie
- Laborkontrollen [19].

Die Verweigerung oder Verzögerung des Zutritts der FDA-Prüfer zum Standort ist i. d. R. keine akzeptable Praxis. Der entsprechende Leitfaden für die Industrie (Guidance for Industry Circumstances that Constitute Delaying, Denying, Limiting, or Refusing a Drug Inspection) erlaubt dies nur im Falle vernünftiger Erklärungen (reasonable explanations) [20]. Betroffene Standorte sollten die Vertreter der Behörde in Bezug auf Zugang und Zeitplanung nicht überstrapazieren. Die FDA erwartet, dass ein Standort in Betrieb ist, und dies sollte unbedingt eingehalten werden. Wenn mehrere Produkte betroffen sind, hat der Standort natürlich die Flexibilität bei der Auswahl des Produkts. Alle Aktivitäten, die den Eindruck erwecken, dass das Unternehmen eine im Voraus

inszenierte Show veranstalten will, könnten die Durchführung der Inspektion beeinträchtigen. Es wird erwartet, dass die tatsächliche cGMP-Welt (real cGMP world) gezeigt wird, wie sie sich in den betrieblichen Unterlagen und Verfahren widerspiegelt. Prüfer, die nach Europa kommen und Auslandsinspektionen [21–23] durchführen, sind i. d. R. in mehreren GMP-Bereichen erfahren und hoch qualifiziert.

Die Prüfung muss hinsichtlich der Art und Weise, der Zeit und des Umfangs der Inspektion angemessen sein. Wie wird die Untersuchung der FDA vor Ort vorbereitet und gestaltet? Dies ist natürlich nicht öffentlich. Man kann davon ausgehen und aus der Erfahrung schließen, dass das FDA-Team, das aus mindestens einem Hauptermittler und evtl. mehreren Experten besteht, seinen Inspektionsplan auf Grundlage folgender Quellen erstellt: Anwendungsbereich, Antrag, früherer Inspektionsberichte (Establishment Inspection Reports, EIRs) [24] und Beobachtungen, Beschwerden, Webseite des Unternehmens, Produktliteratur, FDA-Leitfäden für die Einhaltung der Vorschriften, Leitlinien für die Industrie, ICH-Richtlinien, interne Daten der FDA und andere.

Wie wirkt sich die GMP-Kultur des jeweiligen Standorts aus? Handelt es sich um eine schlanke oder eine Best-Practice-Umgebung? Die FDA erwartet aktuelle GMP (current GMP). cGMP ist eine Mindestanforderung, die in der Industrie aufgrund des finanziellen Drucks nicht immer ausreichend verstanden wird. Die Fehlerbehebung und das Management komplexer Compliance-Situationen während der laufenden Untersuchung ist besonders wichtig. Dazu ist es erforderlich, die Themen zu kennen und die Systeme zu überwachen. Ein Überblick über die Qualität ist für die FDA sehr wichtig, da das Qualitätssystem ein Kernsystem ist.

Alarmsignale (red flags) im Rahmen der cGMP und für die FDA sind z. B. Kreuzkontamination, Betrug,

Vernichtung von Daten, außer Kontrolle geratene Systeme, fehlende Qualitätskontrolle, wiederholte Beobachtungen. Diese können schneller auftreten als man erwarten würde. Vor allem bei Häufungen, sog. Patterns, ist Vorsicht geboten!

### ■ Besonderheiten während der Investigation

Wie ist der Zugang zu den GMP-Einrichtungen zu behandeln? Grundsätzlich sollte der Zugang auf der Grundlage der cGMP-Anforderungen des Unternehmens möglich sein, d. h. es ist zwingend erforderlich, das Hygienekonzept einzuhalten und eine Schulung (auch der FDA-Prüfer) durchzuführen. Ein direkter Produktkontakt sollte vermieden werden und falls der Zugang verlangt wird, muss der Prüfer die Anforderungen vollständig erfüllen, d. h. keine Ausnahmen! Ausnahmen, die gegen cGMP und Unternehmensregeln verstoßen, werden mit hoher Wahrscheinlichkeit negativ bewertet.

Über- und Unterreaktion: CAPA jetzt oder später? Dies hängt vor allem von der Kritikalität und der Durchführbarkeit ab, d. h. kritische GMP-Probleme und entsprechende CAPAs sollten unbedingt im Laufe der Inspektion angemessen durch das inspizierte Unternehmen adressiert werden. Dies ist bei kritischen Punkten von großer Bedeutung. In diesen Fällen werden ggf. Sofortmaßnahmen erwartet. Keine Reaktion oder auch Überreaktion sind keine gute Strategie und könnten zu zusätzlichen Feststellungen der Behörde führen. Die FDA möchte im günstigsten Fall ein professionelles GMP-Management beobachten.

Bei offensichtlichen Beobachtungen und GMP-Verstößen während des Audits ist die Qualitätssicherung (QS) des jeweiligen Standortes gefordert zu reagieren. Bei diesen Themen kann es sich um *low hanging fruits* handeln, d. h. eine Maßnahme zur Behebung (CAPA) der Beobachtungen während der FDA-Untersuchung ist nach Möglichkeit ratsam.

Sollte dies in jedem Fall geschehen? Aus Erfahrung des Autors ist eine FDA-483-Beobachtung (durch eine GMP-Verletzung) fast unvermeidlich, wenn das Unternehmen nicht reagiert. Wenn es sich um einen Verstoß handelt, wird er in jedem Fall im Bericht auftreten, auch wenn er während der Inspektion korrigiert wurde. Der Umfang der CAPA(s) muss ausgewogen sein, da manche Beobachtungen vom Unternehmen zuerst genauer untersucht werden müssen.

Generell ist es Teil des sog. FDA-thinking (FDA-Denkens), dass im cGMP-Bereich eine scientific sound (wissenschaftlich fundierte) und nach dem state of the art (Stand der Technik) entsprechende Praxis die Standardvorgehensweise zur Bearbeitung von GMP-Themen sein sollte [25]. Insbesondere Abweichungen (non conformities) oder Fehleruntersuchungen sind hier vorrangig zu betrachten. Abweichungsberichte müssen wissenschaftlich und technisch verfasst werden (technical writing), unter Verwendung von Daten und Fakten und unter Beachtung der Grundsätze der Datenintegrität (DI) und der Guten Dokumentationspraxis (GDocP). In der Praxis weisen die meisten Unternehmen in diesem Bereich Schwächen auf, weshalb Ermittler dieses Thema routinemäßig und intensiv prüfen. Die Rolle eines GMP-Beraters kann in dem genannten Fall etwa die eines Übersetzers sein, der sich mit GMP und Industrie auskennt. Auch die Funktion eines Moderators und Coaches bei der Inspektion und im Back-Office während der Inspektion ist sehr hilfreich, wie wir in Fällen aus der Praxis gesehen haben.

### ■ No-Gos bei Inspektionen und Inspektionsstil

Die so genannten No-Gos bei Inspektionen umfassen z. B. verbalen oder dokumentierten Betrug, unwissenschaftliches Vorgehen, rein wirtschaftliche Argumentation, völlig unlogische Schlussfolgerungen, Widersprüche, Verschweigen von In-

formationen, Verweigerung des Zugangs. In solchen Fällen wird die gefühlte Temperatur der Inspektion steigen. In der Regel werden die Ermittler in solchen Fällen Kontakt mit der agency (der Behörde) in den USA aufnehmen, naturgemäß ohne das Unternehmen zu beteiligen. Desweiteren ist dann eine Fortsetzung in einem wortkargen Ermittlungsstil und einer verstärkten Sammlung von dokumentierten Beweisen zu erwarten. Im kritischsten Fall ist ein vorzeitiger Abbruch der Inspektion möglich.

Der Inspektionsstil der FDA ist ein eher forensischer Stil, der in Europa nur in besonderen Fällen üblich ist. Die Betrugsvermutung, die Konzentration auf Konsistenz, Beweise und Muster der Nichtkonformität sind Elemente im typischen FDA-Ansatz. Erfahrungen aus der Praxis zeigen, dass europäische Arzneimittelhersteller dies oft nicht gewohnt sind. Die FDA-Techniken sind eine sehr effiziente Strategie zur Durchsetzung (Enforcement) und Kontrolle der Einhaltung der Vorschriften.

Investigation bedeutet in der Praxis zumindest Beobachten, Fragen, Anfordern von Dokumenten, Vergleichen (!), Überprüfen von brisanten Themen und Fehlern in einer sehr differenzierten Weise. In der anglo-amerikanischen Pharma- und Biotech-Industrie ist der Begriff deep dive für die gründliche Überprüfung auch von Details und Berechnungen üblich.

In der Inspektionspraxis ist es inzwischen durchaus üblich, dass die FDA-Ermittler elektronische Kopien von Dokumenten verlangen. Dazu können auch Excel-Dateien und andere Daten gehören, die es den Ermittlern ermöglichen, zu suchen und neue sowie weitere Fragen zu stellen.

Beobachtungen (observations) – wann? Die Entscheidung, ob ein beobachteter oder nachgewiesener Zustand einen Gesetzes-Verstoß (violation) darstellt, liegt bei der Behörde. Aus diesem Grund verwenden die

Ermittler üblicherweise nicht den Begriff Verstoß und vermeiden offizielle Klassifizierungen. Es ist nicht zu empfehlen, die Ermittler zur Einstufung von Beobachtungen zu bedrängen, zudem ist diese – die Einstufung – Aufgabe der FDA im späteren Verlauf nach Rückkehr der Prüfer. Die nicht meldepflichtigen Beobachtungen werden nicht in das Formular FDA 483 aufgenommen, können jedoch im sog. Betriebsinspektionsbericht (EIR) erscheinen.

Die Erfahrungen aus der Praxis als neutraler Übersetzer und Coach bei FDA-Inspektionen waren durchweg sehr positiv. Die FDA schätzt den professionellen und qualifizierten Einsatz von erfahrenen cGMP-Beratern sehr. Warum ist dies der Fall? Dafür gibt es mehrere Gründe. Zumindest zeigt es dem Prüfer, dass das Unternehmen proaktiv, willens und engagiert ist, sich zu verbessern, was in einer frühen Phase auf jeden Fall mehr geschätzt wird. Üblicherweise empfiehlt die FDA in ihren WIs an Unternehmen die Beratung und Unterstützung durch qualifizierte cGMP-Berater. Ein Warnschreiben bedeutet bereits, dass sich die FDA in einem Eskalationsmodus mit dem Unternehmen befindet. Beide Seiten sollten dieses Szenario pro-aktiv vermeiden.

### ■ Das Ende der Inspektion, der letzte Tag – Worauf ist zu achten?

Das Enddatum der Inspektion ist das Datum auf dem FDA-Formular 483, das i. d. R. am letzten Tag der Inspektion ausgestellt wird. Von nun an läuft die Frist von 15 US-Geschäftstagen, um der FDA zu antworten. Es wird empfohlen, ausreichend früh per E-Mail zu antworten. Verzögerungen werden von der FDA nicht akzeptiert. Eine Nichtbeantwortung eines FDA 483 ist grundsätzlich keine gute Praxis, und das Unternehmen sollte die Antwort nutzen, um seine Bereitschaft zu demonstrieren, an cGMP und einer angemessenen Einhaltung der Vorschriften für die für den US-Markt

bestimmten Produkte und die entsprechenden Systeme zu arbeiten.

Falls das Unternehmen nicht willens oder in der Lage ist, die FDA-Anforderungen zu erfüllen, sollte es z. B. seine Produkte vom US-Markt nehmen (delisting). Auch ein freiwilliges Delisting ist eine Option, die unter besonderen Umständen in der Praxis in Betracht gezogen werden kann.

Bei der Fernüberprüfung mittels digitaler Technik (remote audits oder remote interactive evaluations of drug manufacturing facilities) durch die FDA wird routinemäßig kein FDA-Formular 483 verwendet, dennoch wird ebenso eine Antwort auf Beobachtungen innerhalb von 15 US-Arbeitstagen erwartet [26, 27].

Die Überprüfung von internen Auditberichten (self-inspections) durch die FDA ist nach FDA's Compliance Program Guide (CPG) Section 130.300 nicht durchzuführen [28], jedoch können Nachweise z. B. über die Durchführung von internen Audits überprüft werden. Die Praxis zeigt, dass z. B. ein unterschriebener Plan oder das Deckblatt von durchgeführten internen Audits als Nachweis verwendet werden, ohne dass die konkreten Ergebnisse vorgelegt werden müssen.

### ■ Phase nach der Inspektion (Post-Inspection)

In dieser Phase der Follow-up-Aktivitäten ist die korrekte und angemessene schriftliche Antwort an die Agentur eine der wichtigsten Aufgaben. Folgend sind die wichtigsten Themen für diese Phase als Checkliste aufgeführt.

#### Checkliste für die Phase nach der FDA-Inspektion

- Ist das Verständnis der Beobachtungen (findings) vollständig?
- Geht das Antwortschreiben (response letter) vollständig auf die Bemerkungen ein?
- Nur eine Antwort auf ein US-Formular 483 der FDA ist möglich – ist dies allen Beteiligten bewusst?

- Gibt es ein Programm zur Umsetzung der gelernten Lektionen (lessons learned im Sinne von Wissensmanagement)?
- Ist die Stellungnahme zu den mündlichen Beobachtungen vorbereitet?

Zwischen Antwortschreiben und Warning Letter (WL) besteht ein Zusammenhang. Zunächst einmal umfasst der formale Teil die 15 Arbeitstage, um der Behörde zu antworten, und nicht mehr. Es ist in der Praxis ratsam, in der Antwort-E-Mail an die Behörde die Prüfer in Kopie zu setzen, um das Verfahren zu erleichtern.

Der Freedom of Information Act (FOIA) besagt, dass alle Dokumente in Regierungsakten mit einigen Ausnahmen der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden müssen [29]. Es erlaubt dem Unternehmen, bestimmte Teile von Dokumenten zu schwärzen, und diese Möglichkeit sollte bei Bedarf zum Schutz geistigen Eigentums genutzt werden. Allerdings schwärzt die FDA selbst Teile der veröffentlichten Dokumentation, wie z. B. aus dem Inhalt von diversen WLs bekannt ist [30].

Der Inhalt des Antwortschreibens ist entscheidend. Warum ist das Antwortschreiben so wichtig und warum handelt es sich um eine einmalige Angelegenheit? Die Behörde erwartet, dass das Unternehmen willens und in der Lage ist, die GMP-Verstöße zu beheben, die bei der FDA-Untersuchung als Beobachtungen festgestellt und direkt im FDA-Formular 483 dokumentiert wurden. Die meisten Unternehmen mit mehreren oder schwerwiegenden Beobachtungen haben Probleme, eine angemessene Antwort an die FDA zu verfassen. Dies bedeutet in der Praxis, dass z. B. GMP-Upgrade-Projekte vor Ort mit dem erforderlichen Fokus und dem notwendigen breiten Ansatz notwendig sein können. Wird dies nicht angemessen (adequate) berücksichtigt, um eine gängige Formulierung der FDA zu verwenden, kann eine unangenehme Überraschung für den ver-

antwortlichen Standort die Folge sein, d. h. es folgt ein WL ohne jegliche (!) Vorwarnung. Die direkte Antwort des Unternehmens muss daher die Erwartungshaltung der FDA bzgl. Inhalt, Form und Zusagen inklusive Termine (Commitments) ausreichend erfüllen.

Im nächsten Absatz sind gängige Empfehlungen der FDA in WLs beispielhaft aufgeführt, die unbedingt befolgt werden sollten. Regelmäßige Reaktionen und Aktualisierungsberichte an die FDA sind nun notwendig, um weitere Maßnahmen wie z. B. einen Import Alert mit Veröffentlichung im Internet zu vermeiden, die bedeuten, dass die Einfuhr von Produkten in den US-Markt nicht mehr möglich ist [32].

Typische Empfehlungen aus FDA-Warnschreiben (z. B. WL FDA 2021 Biotek India [31])

- Aufgrund der Art der Verstöße, die wir in Ihrem Unternehmen festgestellt haben, empfehlen wir dringend, einen gemäß 21 CFR 211.34 qualifizierten Berater zu beauftragen, der Ihr Unternehmen bei der Einhaltung der CGMP-Anforderungen unterstützt.
- Wir empfehlen außerdem, dass der qualifizierte Berater eine umfassende Prüfung Ihres gesamten Betriebs auf CGMP-Konformität durchführt und den Abschluss und die Wirksamkeit Ihrer Korrektur- und Vorbeugungsmaßnahmen bewertet, bevor Sie eine Lösung für den Konformitätsstatus Ihres Unternehmens mit der FDA anstreben.
- Die Inanspruchnahme eines Beraters entbindet Ihr Unternehmen nicht von der Verpflichtung zur Einhaltung der CGMP.
- Die Geschäftsleitung Ihres Unternehmens bleibt für die Behebung aller Mängel und systemischen Fehler verantwortlich, um die kontinuierliche Einhaltung der CGMP-Richtlinien zu gewährleisten.

Die Inanspruchnahme von Rechtsberatung in Bezug auf GMP-Themen ist eine ambivalente Angelegenheit. Anglo-amerikanische Unternehmen neigen dazu, in der Reaktionsphase anwaltlichen Rat einzuholen. Unterschiedliche Sprachen und Hintergründe, wissenschaftlich-technisch vs. juristisch, können zu Missverständnissen bei technischen GMP-Themen führen. Die Botschaft sollte dennoch klar und konkret genug sein für die betriebliche Seite, die für die Umsetzung in der operativen Welt verantwortlich ist.

Ein GMP- und Herstellungszertifikat ist in Deutschland und prinzipiell in der europäischen Compliance-Welt gängige Praxis. Im pharmazeutischen Bereich werden von der FDA, mit einem anderen Rechtssystem, i. d. R. keine cGMP-Zertifikate für Arzneimittel ausgestellt. Nach erfolgreicher Überprüfung eines registrierten cGMP-Betriebes versendet die FDA schließlich ein Genehmigungsschreiben (approval letter), typischerweise geschieht dies per E-Mail [33]. Im Falle eines positiven Ergebnisses folgen zu diesem Zeitpunkt keine weiteren Maßnahmen zur Durchsetzung der Compliance. Erfolgreiche Inspektionen haben eine Reihe von Vorteilen (s. u.).

Der Inspektionsansatz „auf Risiko“ ist in einem multifaktoriellen Umfeld nicht empfehlenswert. Auch die Verwendung von Lockthemen (honey pots), d. h. die Verwendung von Themen, die den Prüfer anlocken und ablenken sollen, ist nicht empfehlenswert und kann gegenteilige Effekte haben.

Vorteile einer erfolgreichen FDA-Inspektion

- Positive Motivation für das Unternehmen und das Engagement der Mitarbeiter
- Weniger Befunde = weniger FDA-Beobachtungen
- Weniger FDA-Beobachtungen = weniger Follow-up-Aktivitäten



- Win-Win-Situation für Unternehmen und Behörden
- Optimale Markteinführungszeit (Schnelligkeit und Langfristigkeit)
- Gute Nachhaltigkeit, etwa sollten Folgeinspektionen einfacher sein, weniger Bearbeitungsdurchläufe

Erfahrungen aus der Praxis haben gezeigt, dass die Anwesenheit eines qualifizierten cGMP-Beraters bereits während der FDA-Untersuchungen ein oft ungenutzter und unterschätzter Vorteil ist und dazu beitragen kann, Probleme mit der FDA zu entschärfen. Mitigation (Entschärfung) ist ein Schlüsselwort, um kritische Situationen mit der FDA zu bewältigen. Das professionelle Coaching und die Beratung sind Vorteile für das Unternehmen und die FDA-Ermittler im Hinblick auf einen effizienteren cGMP-Verbesserungsprozess und weniger umfangreiche Folgeaktivitäten, sobald die FDA-Ermittler die Räumlichkeiten des Unternehmens verlassen haben.

Die von der FDA im FDA-Formular 483 und in den WLs genannten Verstöße sind nicht als allumfassende Liste zu verstehen. Es sollte auch erwähnt werden, dass die Beinahe-Verstöße (near misses), die während der Inspektionen und unterhalb des Radars der US-Untersuchungsbeamten berührt wurden, eine angemessene interne Weiterverfolgung durch das Unternehmen erfahren sollten (Aufnahme in die Liste der laufenden Themen). Es ist durchaus üblich, dass die FDA-Untersuchungen nicht alle cGMP-Lücken abdecken. Dies ist typisch für eine Inspektion, die immer eine Art statistische Stichprobe darstellt. Die sog. mündlich mitgeteilten Beobachtungen (verbal observations), die nicht Teil des FDA 483 sind, aber in den EIR aufgenommen werden können, müssen neben den offiziellen 483er-Beobachtungen mit Folgepriorität behandelt werden.

GMP-Verletzungen, die mehrere Produktionsstandorte betreffen, sind

in der Praxis für Unternehmen mit mehreren Standorten, oft weltweit, ein kompliziertes Unterfangen. Je nach Qualitätskultur zeigen Unternehmen proaktive und reaktive Strategien. Es liegt auf der Hand, dass die FDA proaktive GMP-Konzepte bevorzugt, da präventive Maßnahmen nachhaltiger und effektiver sind als rein korrigierende und reaktive Maßnahmen. Die der FDA zugesagten Fristen sind einzuhalten und dienen nicht der Orientierung, wie manche glauben. Verzögerungen und Anpassungen der FDA-Zeitpläne sind möglich, bedürfen jedoch einer auf Fakten basierenden und eindeutig nachvollziehbaren Begründung.

Zur Vervollständigung ist es wichtig zu wissen, dass im Falle einer Unterbrechung der Versorgung mit wichtigen (lebenswichtigen, lebenserhaltenden) Medikamenten ein Medikamentenmangel (drug shortage) an die USA gemeldet werden muss (siehe 21 U.S. Code 356C(b)) [34].

Eine Inspektion der FDA kann mit dem oben beschriebenen Genehmigungsschreiben der FDA und (in den meisten Fällen zeitlich deutlich später) dem Erhalt des Establishment Inspection Report (EIR) innerhalb von 45 Kalendertagen nach der Feststellung, dass die Inspektion beendet ist, als abgeschlossen betrachtet werden (21 CFR 20.64 (d)(3)). Ausgenommen sind administrative und gerichtliche Maßnahmen (administrative and court actions) der FDA [24].

### Zusammenfassung und Zukunft

Eine gute Vorbereitung und angemessene, gut durchdachte Maßnahmen im Vorfeld führen zur Inspektionssicherheit, zur Inspection Readiness, bevor die FDA-Prüfer vor Ort sind. Dies ist ein nachhaltiger Ansatz, der dazu beiträgt, die Einhaltung der Vorschriften zu verbessern, die Markteinführung zu beschleunigen und letztlich z. T. sehr viel Geld zu sparen.

Vorbereitung und Coaching wurden in allen unseren Praxisfällen als

Pluspunkt im Hinblick auf das Ergebnis, die cGMP-Verbesserung und die Arbeitsbelastung erlebt. Unabhängig von der Pandemie-Situation Anfang der 2020er Jahre könnte die Zukunft bei der FDA mehr elektronisches und digitales Arbeiten bringen. Ferninspektionen sind aufgrund ihrer klaren Grenzen und der Vertraulichkeitsproblematik (noch?) keine Routineuntersuchung. In einigen ausgewählten Bereichen könnten sie in Zukunft obligatorisch werden. Dies wird mehr digitalen Zugang und Fähigkeiten der Unternehmen erfordern.

Die Komplexität und Vielfalt der Produkte, Verfahren und Vorschriften nimmt ständig zu, und eine erfolgreiche FDA-Untersuchung und ein fristgerechtes Genehmigungsschreiben erfordern eine gute Vorbereitung, Begleitung und Nachbereitung des cGMP-Standorts. Schließlich darf nicht vergessen werden, dass nach einer Inspektion immer zugleich auch vor der nächsten Inspektion ist, da der cGMP-Status einer Produktionsstätte stets dynamisch ist.

Nicht zuletzt erkennt die FDA positive GMP-Verhaltensweisen an, d. h. proaktive Konzepte und die Bereitschaft der Standorte, Probleme wirklich professionell zu beheben. Eine Win-Win-Situation sollte aufgebaut werden und das Ziel für die Interaktion mit der FDA sein.

### LITERATUR

- [1] Über die US FDA. [www.fda.gov/about-fda](http://www.fda.gov/about-fda)
- [2] Lebensmittel- und Arzneimittelbehörde FDA. [https://en.wikipedia.org/wiki/Food\\_and\\_Drug\\_Administration](https://en.wikipedia.org/wiki/Food_and_Drug_Administration)
- [3] EU-US-MRA. [www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/mutual-recognition-agreements-mra#united-states-section](http://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/mutual-recognition-agreements-mra#united-states-section)
- [4] Ronald Hamowy, Medical Disasters and the Growth of the FDA, The Independent Institute, Feb. 2010: [www.independent.org/publications/policy\\_reports/detail.asp?id=9276](http://www.independent.org/publications/policy_reports/detail.asp?id=9276)
- [5] Das amerikanische Schreckenskabinett der USFDA. [www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/american-chamber-horrors](http://www.fda.gov/about-fda/histories-product-regulation/american-chamber-horrors)

- [6] Das US FDA-Schreckenskabinett. [www.youtube.com/watch?v=jFwhoT1hr0Q](http://www.youtube.com/watch?v=jFwhoT1hr0Q)
- [7] History of the U.S. Food and Drug Administration, Juni 2009, Interview mit John S. Finlayson, Ph.D., USFDA Veröffentlichung. [www.fda.gov/media/85940/download](http://www.fda.gov/media/85940/download)
- [8] US FDA's Office of Regulatory Affairs (ORA). [www.fda.gov/about-fda/fda-organization/office-regulatory-affairs](http://www.fda.gov/about-fda/fda-organization/office-regulatory-affairs)
- [9] US FDA 2021 Investigations Operations Manual (IOM). [www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations-operations-references/investigations-operations-manual](http://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations-operations-references/investigations-operations-manual)
- [10] US Food and Drug Act. [www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act](http://www.fda.gov/regulatory-information/laws-enforced-fda/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act)
- [11] Pharma 2020: Herausfordernde Geschäftsmodelle – Welchen Weg werden Sie einschlagen? [www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pdf/challenge.pdf](http://www.pwc.com/gx/en/pharma-life-sciences/pdf/challenge.pdf)
- [12] Van Norman Gail, 2016, Elsevier: Drugs and Devices: Comparison of European and U.S. Approval Processes. [www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X16300638](http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452302X16300638)
- [13] Pew Research Center – 5 Arten, wie sich Amerikaner und Europäer unterscheiden: [www.pewresearch.org/fact-tank/2016/04/19/5-ways-americans-and-europeans-are-different/](http://www.pewresearch.org/fact-tank/2016/04/19/5-ways-americans-and-europeans-are-different/)
- [14] Alesina Alberto et al., 2005, Harvard, Work and leisure in the U.S. and Europe: Why so different? [www.scholar.harvard.edu/files/alesina/files/work\\_and\\_leisure\\_in\\_the\\_u.s.\\_and\\_europe.pdf](http://www.scholar.harvard.edu/files/alesina/files/work_and_leisure_in_the_u.s._and_europe.pdf)
- [15] Vera Karpuschkin, 2014, Wesentliche Unterschiede zwischen der deutschen und amerikanischen Geschäftskultur. [www.grin.com/document/286216](http://www.grin.com/document/286216)
- [16] Horner, Jen. The Effect of Cultural Differences on International Business: USA und Deutschland. [www.mtmlinguasoft.com/the-effect-of-cultural-differences-on-international-business-us-and-germany/](http://www.mtmlinguasoft.com/the-effect-of-cultural-differences-on-international-business-us-and-germany/)
- [17] Hofstedes Theorie der Kulturdimensionen. [https://en.wikipedia.org/wiki/Hofstede%27s\\_cultural\\_dimensions\\_theory](https://en.wikipedia.org/wiki/Hofstede%27s_cultural_dimensions_theory)
- [18] Interkulturelle Kommunikation. [https://en.wikipedia.org/wiki/Cross-cultural\\_communication](https://en.wikipedia.org/wiki/Cross-cultural_communication)
- [18] Federal Food, Drug & Cosmetic Act, Subchapter VII Allgemeine Befugnisse. [www.fda.gov/regulatory-information/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act/chapter-vii-general-authority#art\\_A\\_-\\_General\\_Administrative\\_Provisions\\_sections\\_371\\_-\\_379d-2](http://www.fda.gov/regulatory-information/federal-food-drug-and-cosmetic-act-fdc-act/chapter-vii-general-authority#art_A_-_General_Administrative_Provisions_sections_371_-_379d-2)
- [19] US FDA Guidance for Industry Quality Systems Approach to Pharmaceutical CGMP Regulations, 2006. [www.fda.gov/media/71023/download](http://www.fda.gov/media/71023/download)
- [20] US FDA Guidance for Industry Guidance for Industry Circumstances that Constitute Delaying, Denying, Limiting, or Refusing a Drug Inspection, 2014. <https://www.fda.gov/media/86328/download>
- [21] US FDA-Auslandsinspektionen. [www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/foreign-inspections](http://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/foreign-inspections)
- [22] Überblick über die Auslandsinspektionen der US FDA. [www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/foreign-inspections/foreign-inspections-overview](http://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/foreign-inspections/foreign-inspections-overview)
- [23] Referenzen der US FDA-Inspektion. [www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references](http://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references)
- [24] FMD-145 – Freigabe des Betriebsinspektionsberichts (EIR). [www.fda.gov/media/83055/download](http://www.fda.gov/media/83055/download)
- [25] US FDA Grundlage für die Entscheidung (Beispiel Cannabis). [www.fda.gov/news-events/fda-voices/fda-committed-sound-science-based-policy-cbd](http://www.fda.gov/news-events/fda-voices/fda-committed-sound-science-based-policy-cbd)
- [26] Die Fernüberwachungsinstrumente der US FDA. [www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/fdas-remote-oversight-tools](http://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/inspection-references/fdas-remote-oversight-tools)
- [27] US FDA, Remote Interactive Evaluations of Drug Manufacturing and Bioresearch Monitoring Facilities During the COVID-19 Public Health Emergency, Apr. 2021, Guidance for Industry. [www.fda.gov/media/147582/download](http://www.fda.gov/media/147582/download)
- [28] CPG Sec. 130.300 FDA Access to Results of Quality Assurance Program Audits and Inspections. [www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cpg-sec-130300-fda-access-results-quality-assurance-program-audits-and-inspections](http://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/cpg-sec-130300-fda-access-results-quality-assurance-program-audits-and-inspections)
- [29] Gesetz über die Informationsfreiheit. [www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2017-title5/pdf/USCODE-2017-title5-part1-chap5-subchapII-sec552.pdf](http://www.govinfo.gov/content/pkg/USCODE-2017-title5/pdf/USCODE-2017-title5-part1-chap5-subchapII-sec552.pdf)
- [30] Warnschreiben der US FDA. [www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/warning-letters?utm\\_medium=email&utm\\_source=gov-delivery](http://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/compliance-actions-and-activities/warning-letters?utm_medium=email&utm_source=gov-delivery)
- [31] US FDA-Warnschreiben Biotek Indien. [www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/biotek-india-613295-05132021](http://www.fda.gov/inspections-compliance-enforcement-and-criminal-investigations/warning-letters/biotek-india-613295-05132021)
- [32] US FDA Import Alert. [www.fda.gov/industry/actions-enforcement/import-alerts](http://www.fda.gov/industry/actions-enforcement/import-alerts)
- [33] US FDA-Zulassung. [www.fda.gov/consumers/consumer-updates/it-really-fda-approved](http://www.fda.gov/consumers/consumer-updates/it-really-fda-approved)
- [34] Drug Shortage. [www.govinfo.gov/app/details/USCODE-2012-title21/USCODE-2012-title21-chap9-subchapV-partA-sec356c](http://www.govinfo.gov/app/details/USCODE-2012-title21/USCODE-2012-title21-chap9-subchapV-partA-sec356c)

Der letzte Aufruf aller Links erfolgte am 28. März 2022.

#### Korrespondenz:

Dr. Ralf Aubeck  
gempex GmbH  
Besselstr. 6  
68219 Mannheim (Germany)  
E-Mail: ralf.aubeck@gempex.com